

# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

DAMJANOVICH SÁNDOR

MAKROMOLEKULÁRIS  
DINAMIKA ÉS  
INFORMÁCIÓTRANSZFER

08



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK  
EMLÉKEZÉSEK

# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

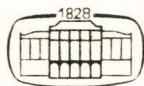
SZERKESZTI  
TOLNAI MÁRTON

DAMJANOVICH SÁNDOR

MAKROMOLEKULÁRIS  
DINAMIKA  
ÉS  
INFORMÁCIÓTRANSZFER

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1982. OKTÓBER 5.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982. évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és levelező tagok székfoglalói — önálló kötetekben — látnak napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982. számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 3548 3

© Akadémiai Kiadó Budapest, 1984. Damjanovich Sándor

Printed in Hungary



Amikor e számomra oly megtisztelő alkalomból munkáimról és az engem közvetlenül érdeklő kutatási területekről beszélhetek, engedjék meg, hogy bizonyos szelekciót végezzek, és csak két fő területemet érintsem.

A makromolekulák felismerési folyamataival és a sejtmembránhoz kötődő, ugyancsak az információátvitelben szerepet játszó molekulák kötődés utáni fizikai folyamataival fogok ezen előadás keretében foglalkozni.

Monod, Wymann és Changeux elmélete az alloszterikus enzimek szabályozásáról 1965-ben vált elérhetővé írott formában. Még abban az évben, majd az azt követő mintegy másfél évtized során számos munkánk jelent meg, amelyek lényege a fizikai és kémiai kölcsönhatások szabályozó szerepének tanulmányozása volt. Vizsgálataink első fázisában kémiai és fizikai hatások szerepét vizsgáltuk az enzimek szabályozásában. Modellül a jól ismert és könnyen tanulmányozható enzimet, a nyúlizom foszforiláz-b-t választottuk,

amely az emlős szervezetek szénhidrát-anyagcseréjének egyik kulcsenzime. Korai felismerésünk volt, hogy a makromolekula strukturális változásoktól függő, alloszterikus szabályozása sugárérzékenyebb, mint a katalitikus aktivitás. Akkor modernnek számító módszerekkel kimutattuk, hogy az enzim különböző reaktív csoportjai osztályozhatók [1—9]. Ezek a vizsgálatok, amelyek főleg spektroszkópiás méréseken és kinetikai analízisen alapultak, hozzásegítettek a fehérjestruktúra finom változásainak a kimutatásához, ill. a változások időbeni követéséhez. A véletlenszerű, stochasztikus (ionizáló sugárzás) fizikai behatások mellett, specifikus kémiai kölcsönhatások vizsgálata hívta fel a figyelmemet a kismolekulák és makromolekulák, ill. makromolekulák között lejátszódó folyamatokra [10—12]. Ezek, a már Monod terminológiája szerint is mikrokibernetikai analízisek vezettek el bennünket egy olyan elméleti enzimkinetikai modell megalkotásához, amelyben döntő szerepet tulajdonítunk a makromolekula és az oldószer, tehát a makromolekula és kismolekulák közötti dinamikus kapcsolatnak és a fehér-



jemolekula termodinamikai alapokon leírható fluktuációjának. Az enzim—szubsztrát komplex kialakulásáról és bomlásáról Somogyi Bélával közösen kialakított kinetikai elképzelésünk tárgyát képezte az 1976-ban tartott 16. kémiai Solvay-konferenciának is [13—17]. Az enzim—szubsztrát komplex bomlási sebességét megszabó két fenomenologikus kinetikai állandó, a  $k_{-1}$  és  $k_2$ , matematikai analízisünk alapján a következő kompakt formában írható fel:

$$k_{-1} = P_s \cdot \frac{k_B T}{\pi \lambda^2 \eta \bar{\rho}} \cdot \exp(-E_d/k_B T) - \\ - \xi \exp(-E_p/k_B T)$$

$$k_2 = P_s \xi \frac{k_B T}{\pi \lambda^2 \eta \bar{\rho}} \exp(E_p/k_B T)$$

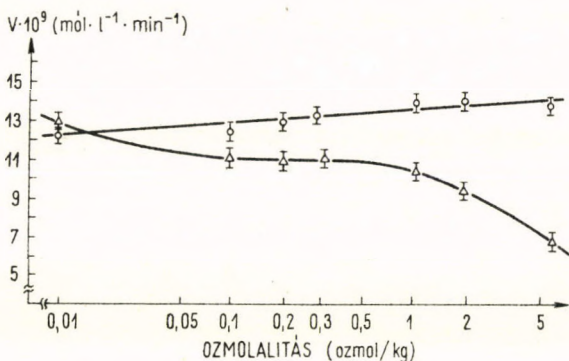
A számos környezeti paramétert és fizikai állandót jelző szimbólum közül szeretném kiemelni a

$$\bar{\rho} = \left( \sum_{i=1}^{k'} \frac{1}{\bar{\rho}_i} \right) \prod_{i=1}^{k'} \sum_{j=1}^{J_i} c_j V_j$$

környezeti tömegeloszlást tartalmazó paramétert, amely a  $c_j V_j$  koncentráció és felismerési térfogat révén tartalmazza a mikrokibernetikai modellalkotáshoz szükséges információelemeket.

Elméleti és kísérletes vizsgálataink számos addig nem ismert tulajdonságát tárták fel a fehérjemolekulákat körülvevő természetes folyadékközeg és a makromolekula közötti kollíziós kinetikai energiacserének. Az elméleti következtetések új kísérleti vizsgálati szempontokat vetettek fel, s ezek az új szempontok az in vitro vizsgálati technikák mellett, többek között, ráirányították a figyelmet az inkább élettani körülmények között, pl. viszkozus közegben lezajló enzimaktivitás tanulmányozására [19—21]. A multienzim-kompleksek kinetikai analízisében szerepet játszó tranziens idő a mi elméleti megközelítésünk alapján vált egyszerűen és egyértelműen magyarázhatóvá [20, 24, 28, 29].

Konkrét gyakorlati következménye volt elméleti és in vitro eredményeinknek, hogy élő sejtekben is megvizsgáltuk az extracelluláris folyadék ozmolalitásának hatását, a citoplazma membrán észteráz aktivitására



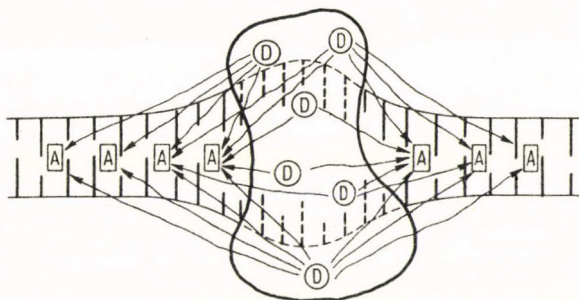
**1. ábra.** A fluoreszcein-diacetát hidrolízis sebességének változása normál (—○—) és leukémiás (—△—) egér limfocitáknál az oldat ozmolalitásának függvényében. A sejtkoncentráció  $2 \times 10^6$  sejt/ml, a fluoreszcein-diacetát koncentráció  $1 \times 10^{-6}$  mól/l, a hőmérséklet  $37^\circ\text{C}$  volt. A szakaszok a standard deviációt jelentik.

(1. ábra). Az extracelluláris folyadék ozmolalitásának változtatása jelentős különbséget mutatott a nyugvó és tumorosan transzformált sejtek enzimatiszus tulajdonságai között. Az idő függvényében növekvő fluoreszcencia, amelyet a fluoreszcein-diacetát nem fluoreszkáló festékből az eszterázok hatására felszabaduló fluoreszcein idéz elő, a tumorsejtek esetében érzékenyen reagált olyan külső paraméter változtatására, amelyet a mi molekuláris enzimkinetikai modellünk tanulmányozása nélkül



értelmetlen dolognak tűnik változó, enzim-aktivitást változtató paraméternek tekinteni [25].

Hűen ahhoz az elképzeléshez, hogy a kismolekulák és nagymolekulák kölcsönhatása (némi antropomorfizmussal) a makromolekula működése szempontjából információt jelent, Gáspár Rezsővel közösen eljárást dolgoztunk ki, amely lehetővé tette, hogy magmágneses rezonancia-spektroszkópia segítségével már akkor nyomon tudtuk követni az intermolekuláris kölcsönhatások finom részleteit is, a kismolekulák spektrumának változásán keresztül, amikor a makromolekula spektrumát készülékünkkel még nem lehetett érzékelni [15]. Kb. egy évtizeddel ezelőtt alkalmaztam először a fluoreszcencia energiatranszfer mérésének módszerét intermolekuláris távolságok meghatározására. E módszerrel sikerült először meghatározni, hogy a genetikai kód átírásában kulcsszerepet játszó DNS-függő RNS polimeráz enzim milyen mértékben nyitja fel az aszimmetrikus kódátírás során a kettősen helikális nukleinsav molekulát (2. ábra). Későbbi vizsgálatok ezt az akkor



**2. ábra.** Fluoreszcenciás rezonancia energiatranszfer folyamatok a fluoreszkaminnal (donor, D) jelölt DNS-függő RNS polimeráz és a DNS kettős spiráljába interkalálódó etidiumbromid (akceptor, A) között. Az energiatranszfer hatékonysága nagymértékben függ a polimerázmolekula által felnyitott DNS-gyűrű nagyságától..

igen újnak számító eredményünket mindenben megerősítették [18].

A makromolekula—kismolekula és a makromolekula—makromolekula kölcsönhatás a sejtmembrán felszínén kerül legközelebb a biológiai információátvitel problémájához, hiszen az élő rendszerek legkisebb önellátó egysége, a sejt, a citoplazma membránján keresztül cserél anyagot és energiát környezetével. Más szóval, a már előbb említett értelemben a citoplazma membránja a színhelye a sejt és környezete közötti információcserének. Figyelmünk a



makromolekuláris rendszerek után jórészt ezért fordult a sejt belsejében és a sejt-membrán felszínén elérhető és korszerű vizsgáló módszerekkel vizsgálható fehérjék tulajdonságai felé [22, 23, 26, 27, 30—33].

A biológiai membrán transzportfolyamatainak (kation- és aniontranszport, a szó szoros értelmében vett anyagcsere-folyamatok) tanulmányozása helyett, vizsgálataink tárgya a membránba beépült, ún. integrális fehérjék térbeni (síkbani) elhelyezkedése, proximitási viszonyai, laterális és rotációs mobilitása, ezek funkcionális jelentősége, ha úgy tetszik, információt közvetítő szerepe volt. Ma már tudománytörténet, hogyan fedezték fel a cAMP második messenger szerepét, de még a tudomány felderítetlen titkai közé tartozik, hogy a membrán makromolekuláinak dinamikája milyen konkrét információs értékkel bír a sejt számára. Az elmúlt évtized nem szűkölködött membránmodellekben (I. táblázat). Saját kiindulási munkahipotézisünk arra a kérdésre keres választ, hogy a különböző ligandkötő helyek proximitási viszonyainak, síkbeli elhelyezkedésének, egy adott dinamikus (tehát

## I. táblázat

### MEMBRÁNMODELLEK

---

1952 Davson-Danielli	Bimolekuláris lipidmembrán
1972 Singer-Nicolson	Fluid mozaikmembrán
1974 Singer	Long-range proteinkölcsönhatás
1976 Edelman	Surface Modulating Assembly (SMA)
1976 Bretscher	Directed Lipid Flow
1979 Hewitt	Surf-Riding Model
1979 Lux	Membrane Skeletal Model
1979 Koch	Dinamikus receptorminta
1980 Damjanovich, Somogyi, Trón	Kétdimenziós receptor-minta
1980 Schindler, Osborn, Koppel	Polimer hálózat
1981 Henis-Elson	Aktív kihorgonyzás
1981 Peters	Skin Skeleton
1981 Schindler	Matrix Model

időben változó) receptormintának mi az információs szerepe más sejtek, ill. a mintát hordozó sejt számára. (Pl. vírusantigének és a H-2 antigének eloszlása stb.) A következőkben az eddigi általános tárgyalás helyett néhány nagyon a közelmúltban végzett, e témakörhöz tartozó kísérletről szeretnék beszámolni. A kérdés tehát: Mi a szerepe a membránfehérje-komponensek eloszlásának a környezet és a sejt, ill. a

sejtek közötti információcserében? Létezik-e síkban vagy térben rendezett, a relatív proximitási viszonyok által meghatározott dinamikus receptorminta a membránban? Adott proximitási viszonyokkal rendelkező receptorok közös vagy izolált mozgékonyága hogyan változik a sejt funkcionális állapotában?

Vizsgálataink tárgya az egérsejtek felszínén található H-2 antigén volt, amely a sejt eredetét karakterizálja a külvilág felé.

A limfociták felszínén található H-2 antigén lokalizációjának vizsgálatához elsődleges támpontul a konkanavalin-A receptorokat választottuk. A Con-A receptorok a specifikus fehérje ligandot, a Con-A nevű lektint, cukorkomponensükön keresztül kötik meg. A sokfajta glikoproteid részét képező  $\alpha$ -mannopiranozid gyűrű nagy számban található a sejtek felszínén, ezért fluoreszkáló festéket hordozó Con-A-val könnyen jelezhető. A lektin kötődése a nyugvó sejteket stimulálja. Tehát mind funkcionálisan, mind kötődését tekintve jól karakterizált. Ezért kezdtük a sejtmembrán integrális proteinjeinek a dinamikai vizsgálatát a H-2 antigének és a Con-A recepto-



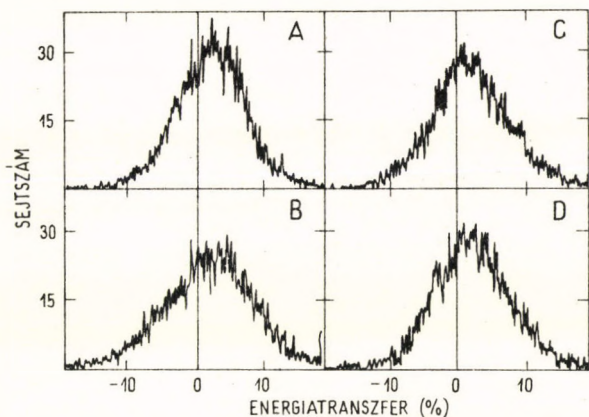
rok egymáshoz való viszonyának tanulmányozásával. Vizsgálataink kiterjedtek a H-2 antigének relatív eloszlására, valamint laterális és rotációs diffúziójának mérésére is. Limfomasejteken végzett vizsgálatainkat részben áramlási citometriás mérésekkel kombináltuk azért, hogy eredményeinket azonnal nagy populációra lehessen vonatkoztatni.

A H-2 antigén és a Con-A receptorok közötti távolságokat, ill. egyedi eloszlásukat fluoreszcencia energiatranszfer mérésének segítségével határoztuk meg. A távolságmeghatározás spektroszkópiás feltételekhez kötött. A H-2 antigének jelzésére — Trón Lajos, Szöllősi János és Szabó Gábor kollégáimmal — determináns csoportspecifikus monoklonális antitesteket alkalmaztunk, amelyek fluoreszcenciát adó festékeket, fluoreszceint vagy tetrametil-rhodamint hordoztak. A tetramér Con-A molekulákat hasonlóképpen vagylagosan fluoreszceinnel és rhodaminnal jeleztük. A távolság- és eloszlási viszonyokat megadó Förster-típusú energiatranszfer méréseket ma már, kellő körültekintéssel alkalmazva, szinte biofizikai rutinvizsgálatnak tekint-

hetjük, de ez az állítás nem állja meg a helyét az áramlási citometriás rendszerekre vonatkozóan. Az irodalomban rendelkezésre álló rendkívül kis számú közlemény, amelyek közül az első 1979-ben jelent meg, áramlási citometriás rendszerekben csak azt volt képes megállapítani, hogy a vizsgálati rendszer elemeinek, pl. a fluoreszcenncel jelzett Con-A-nak a rhodamin-izotiocianáttal jelzett Con-A-hoz képesti távolsága nőtt vagy csökkent. Trón Lajossal és Szöllősi Jánossal kidolgozott módszerünk lehetővé teszi, hogy a mérhető spektroszkópiai paraméterek megfelelő matematikai analízisével a sejtek felszínén elhelyezkedő donor—akceptor-párok effektív átlagos távolságát is megmérjük anélkül, hogy az egyes sejtekből nyerhető információ elveszne. Az ezen vizsgálatokból nyert biológiai információkat a következőkben foglalhatjuk össze:

A H-2 antigének között nem tudtunk energiatranszfert kimutatni, azaz az individuális H-2 antigének egymáshoz viszonyított relatív távolsága nagyobb, mint a rezonancia energiatranszferrel mérhető távolság felső határa (3. ábra). Ez szto-





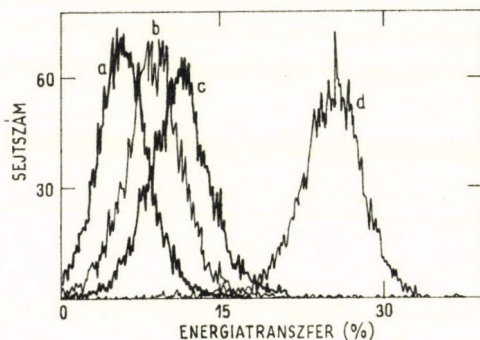
**3. ábra.** T41 sejtekhez kötődött FITC-cel, ill. TRITC-cel jelölt monoklonális anti-H-2K<sup>k</sup> antitestek közötti energiatranszfer hatékonyságának gyakoriságeloszlása. A és B: FITC-H-100 27/55 + TRITC-H-100 27/55; C és D: FITC-H-100 30/6 + TRITC-H-100 30/6 antitestek; a TRITC/FITC mólarány 2 (A és C), ill. 4 (B és D) volt. Az inkubálás során a teljes antitestkoncentráció telítési szinten volt. Az energiatranszfer hatékonyságának negatív értékei a kísérleti paraméterek szórásából származnak, ugyanis az eloszlás szélességét elsősorban nem a sejtpopuláció biológiai varianciája határozza meg.

chasztikus, ha nem is feltétlen egyenletes eloszlásra mutat. Az energiatranszfer hiánya azt is igazolja, hogy az antigének nem képeznek mikroaggregátumokat az antitest megkötése után. A vizsgált limfóma-sejtek sejtfelszínre vonatkoztatott H-2 antigén mennyisége azonos volt a megfelelő limfo-

citák felületegységére vonatkoztatott H-2 antigén mennyiségével.

A Con-A receptorok számossága elegendő ahhoz, hogy a H-2 antigén és a Con-A receptor helyeket jelző donorok és akceptorok mindkét kötőhely diszperz, kvázi egyenletes eloszlási állapotában is energiáttranszfert mutasson (4. ábra).

Elméleti feltételezéseinknek megfelelően az akceptorkoncentráció növelése az energiáttranszfer-hatékonyságot jelentősen nö-

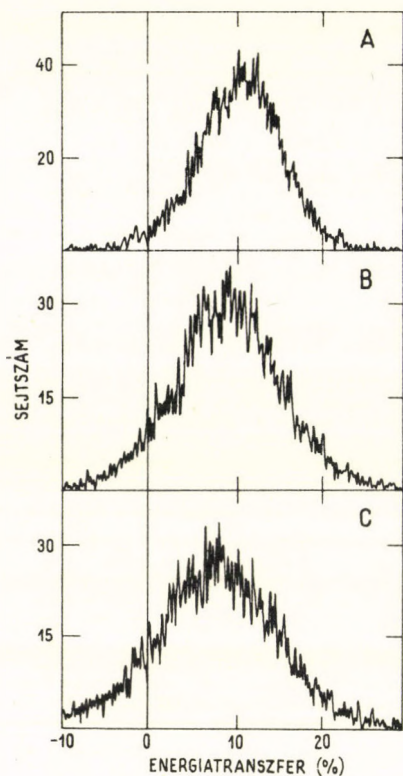


**4. ábra.** T41 sejtekhez kötött FITC-cel jelölt monoklonális H-100 27/55 anti-H2-K<sup>k</sup> antitestek és TRITC-cel jelölt Con-A molekulák közötti energiáttranszfer hatékonyságának gyakoriságeeloszlása. A jelzés során a hőmérséklet 0°C, az antitestkoncentráció telítési szinten, a TRITC-Con-A koncentráció pedig rendre: a: 12 µg/ml; b: 20 µg/ml; c: 30 µg/ml és d: 200 µg/ml volt. Egy eloszlási hisztogram 6000 sejt adatait tartalmazza.

velte az átlag donor—akceptor-távolság csökkentése révén.

A donor-, ill. az akceptormolekulák „egyenletes” eloszlását megváltoztatva az energiatranszfer csökken, mivel a donor—akceptor-távolság nő.

Érdekes biológiai információnak számít, amelyet csak ezzel a módszerrel lehetett megállapítani, hogy a donor—akceptor átlagtávolság-eloszlás sűrűségfüggvénye sokkal keskenyebb volt, mint a donoré és az akceptoré külön-külön. Ez azt jelenti, hogy a kis és nagy sejtek receptor, ill. ligandkötő helyeinek sűrűsége a vizsgált sejtípusokon nem függött a sejtek nagyságeloszlásától. Egymással nem kompetáló, tehát a H-2 antigén különböző helyeire kötődő antitestek relatív távolságának meghatározása lehetővé tette, hogy mintegy feltérképezzük a kötőhelyek elhelyezkedését az antigén felszínén (5. ábra). A fluoreszcenciás jelzővel ellátott monoklonális antitestek determináns csoportspecifitása, az antigén szerkezetének nagy állandósága miatt lehetővé teszi, hogy az átlagtávolság-meghatározás igen jól megközelítse a valódi távolságot. Ezzel egyrészt lehetővé vált e



**5. ábra.** T41 sejtekhez kötődött FITC-cel, ill. TRITC-cel jelölt nem kompetáló monoklonális anti-H-2K<sup>k</sup> antitestek közötti energiatranszfer hatékonyságának gyakoriságeloszlása. A: FITC-H-100 27/55 + TRITC-H-100 30/6; B: FITC-H-100 5/28 + TRITC-H-100 30/6; C: FITC-H-100 30/6 + TRITC-H-100 27/55 antitestek. A jelzés során az antitestkoncentrációk telítési szinten voltak.

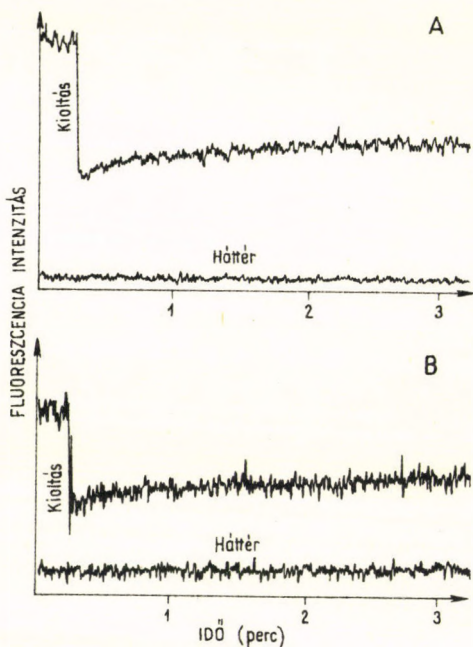


strukturális paraméter konkrét meghatározása, másrészt ezzel a vizsgálattal az antigén konformációváltozásának követésére új módszert vezettünk be.

A proximitási viszonyok ilyen molekuláris szintű vizsgálata hozzásegíthet ahhoz, hogy a sejtek különböző fiziológiás, ill. afiziológiás állapotában bekövetkező változásokat nyomon követhessük. Bár ezzel a konkrét vizsgálatsorral a munkahipotézisünk során feltételezett dinamikus receptormintának a létezését még távolról sem bizonyítottuk, megteremtettük annak a lehetőségét, hogy számos egyéb receptor és ligandkötő hely relatív eloszlását megvizsgálhassuk, és a feltételezett minta egzisztenciáját kimutathassuk.

Az individuális ligandkötő helyek, konkrétan a H-2 antigének mozgékonyágát, laterális diffúziós képességét, ill. rotációs mozgását a fluoreszcencia-újraeloszlás fotokémiai kioltás után (FRAP) módszerrel (6. ábra) és a foszforeszcencia-anizotrópia időbeni lecsengésének a követésével tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a teljes antitesttel, ill. ugyanezen antitest papainemésztés után nyert





6. ábra. T41 sejtfelszínhez kötődő FITC-cel jelölt monoklonális H-100 27/55 antitestnek (A) és F(ab) fragmentjának (B) redisztribúciója fluoreszcenciás kíoltás után. A sejteket a jelölt ligandokkal sötétben 30 percig inkubáltuk 37°C-on. A redisztribúciós görbékből meghatározható laterális diffúziós állandó értéke mind az antitestre, mind az F(ab) fragmentumra  $5 \pm 3 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  volt.

F(ab)-fragmentumával jelölt antigén diffúziója milyen tartományba esik. A II. táblázat mutatja a rotációs mérések eredményeit.

## II. táblázat

### A H-2 ANTIGÉN ROTÁCIÓS MOBILITÁSA T41 EGÉR LYMPHOMA SEJTEKEN

	Rotációs korrelációs idő ( $\mu$ s)	Amplitúdó ( $r_0 - r_\infty$ )	Bázis ( $r_\infty$ )	Hőmérséklet ( $^{\circ}$ C)
EO-27/55	16	0.02	0,025	4, 37
+ Con-A	10	0,02	0,03	4
+ RAMIg	14	0,03	0,04	4
+ Con-A	30	0,04	0,033	37
+ RAMIg	> 2000	-0,04	0,07	37
+ 30/6	11	0,03	0,027	4, 37
EO-27/55 F(ab)	13	0,06	0,027	37
Antitest	—	—	—	37

Rövidítések: EO-27/55 = Eosinnal jelölt monoklonális anti-H-2K<sup>k</sup> H-100 27/55 antitest

Con-A = concanavalin-A tetramer

RAMIg = nyúl anti-egér IgG

EO-27/55 F(ab) = EO-27/55 fragmentje

Az elmúlt néhány évtizedben a sejtmembránok elektromos jelenségei és az iontranszport, ill. a kettő kapcsolata volt a legegzaktabban megközelíthető membránjelenség. Így érthető, hogy az excitabilis sejtmembrán állt és áll még ma is a kutatások középpontjában. A sejtfelszíni molekuláris mozgásoknak az elmúlt néhány évben kidolgozott vizsgálhatósága a nem excitabilis sejtmembránokat is kedvelt kísérleti objektumokká avatta. E komplikált kérdések érdekes voltát kiemeli, hogy a sejtműködés fiziológiás szabályozásának további megismerése mellett ezzel a daganatok kifejlődésének a mechanizmusához is közelebb lehet kerülni. További potenciálisan nagy gazdasági jelentőségű felhasználási területe a kvantitatív citológiai paraméterek áramlási citometriás mérésének az állati hím csírasejtek fertilitásának, ill. az ivarorientáltság fokának meghatározása. Ilyen irányba kiterjesztett vizsgálataink jelentős kezdeti eredményeket mutatnak. A hím csírasejtek életképességét kettős fluoreszcenciás jelzés és hősokk-teszt kombinálásával nagy pontossággal tudjuk vizsgálni.

Összefoglalva az elhangzottakat, kutatási tevékenységem az intermolekuláris kölcsönhatások kísérletes fizikai-kémiai karakterizálásából, majd ennek elméleti leírásából indult ki. Az elméleti modell számos új kísérleti irányra hívta fel a figyelmet, amelyek még a látszólag távolabb álló sejtbiofizikában is eredménnyel kecsegtetnek. Maga a molekuláris enzimkinetikai modell a makromolekula és kismolekula kölcsönhatás első, nem fenomenologikus, explicit leírását adta.

A sejtmembrán felszínének integrális fehérjéivel, azok relatív elhelyezkedésének és dinamikájának fiziológias jelentésével foglalkozó kutatásaim egyszerű hipotézisen alapulnak.

Létezik-e a sejtmembrán felszínén olyan kétdimenziós receptorminta, ahol a receptorok, ill. ligandkötő helyek proximitásvizonyai, dinamikus tulajdonságai információs jelentéssel bírnak a sejt, ill. a környezet számára. A H-2 antigén topológiájára és dinamikájára vonatkozó vizsgálatokkal sikerült igazolnunk, hogy a felállított hipotézis, ha nem is egyszerű úton, de kísérletesen megközelíthető. Az alapvető biológiai



kérdést képező hipotézis bebizonyítása, vagy szükség esetén módosítása, jövő kutatásaink feladata.

Ismert történelmi ihletésű mondás: Never in the field of human conflicts was so much owed by so many to so few. Ennek parafrázisaként legyen szabad elmondanom, hogy pályám során oly sokaknak köszönhettem oly sokat, hogy idő hiányában csak két köszönetnyilvánítást érzek elengedhetetlennek. Az egyik feleségemnek szól türelméért és megértéséért, a másik munkatársaimnak alkotó együttműködésükért.



## IRODALOM

1. DAMJANOVICH, S.—SZABOLCS, M.—SZATAI, I.: *The effect of SH-inhibitors on the sensitivity to radiation of proteins and amino acids*. Acta Physiol. Hung. 1964. 25, 307—317.
2. SZABOLCS, M.—ZSINDELY, A.—DAMJANOVICH, S.: *The effect of X-rays on adenosinetriphosphatase activity of myosin*. Arch. Biochim. Biophys. 1964. 105., 447—449.
3. DAMJANOVICH, S.—KÁVAI, M.—KESZTYŰS, L.: *Studies on the antigenic properties and chemical structure of irradiated protein*. Acta Physiol. Hung. 1964. 25., 409—417.
4. JÓKAY, I.—DAMJANOVICH, S.—TÓTH, S.: *The role of SH-groups in the enzymic activity of phosphorylase b*. Arch. Biochim. Biophys. 1965. 112., 471—475.
5. DAMJANOVICH, S.—KLEPPE, K.: *The reactivity of SH-groups in phosphorylase b*. Biochim. Biophys. Acta, 1966. 122., 145—147.
6. DAMJANOVICH, S.—KLEPPE, K.: *The number of SH-groups in rabbit muscle phosphorylase*. Biochim. Biophys. Res. Commun. 1967. 26., 65—70.
7. DAMJANOVICH, S.—SANNER, T.—PIHL, A.: *The role of the allosteric sites in the X-ray inactivation of phosphorylase b*. Eur. J. Biochem. 1967. 1., 347—352.
8. DAMJANOVICH, S.—SANNER, T.—PIHL, A.: *Preferential protection of the regulatory*

- function of phosphorylase b against X-ray inactivation in solution.* Biochim. Biophys. Acta, 1967. 136., 593—595.
9. DAMJANOVICH, S.—SÜMEGI, J.—TÓTH, S.: *Effect of X-irradiation on the ATP-inhibition of phosphorylase b.* Experientia, 1968. 24., 351.
  10. KLEPPE, K.—DAMJANOVICH, S.: *Studies on the SH-groups of phosphorylase b reaction with 5,5'-dithiobis-/2-Nitrobenzoic acid/.* Biochim. Biophys. Acta, 1969. 185., 88—102.
  11. DAMJANOVICH, S.—CSÉCSEI, GY.—SÜMEGI, J.: *Modification of regulatory and catalytic properties of phosphorylase b by irradiation and heat.* Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 1971. 6., 251—257.
  12. SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *A molecular enzyme kinetic model.* Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 1971. 6., 353—364.
  13. DAMJANOVICH, S.—SOMOGYI, B.: *Viscosity and enzyme kinetics.* Proc. First Eur. Biophys. Congr. Vol. 6. 133—136. 1971. WMA Verlag.
  14. DAMJANOVICH, S.—BOT, J.—SOMOGYI, B.—SÜMEGI, J.: *Effect of glycerol on some kinetic parameters of phosphorylase b.* Biochim. Biophys. Acta, 1972. 284., 345—348.
  15. GÁSPÁR, R. Jr.—DAMJANOVICH, S.: *Proton magnetic resonance studies on the SH-groups in glycogen phosphorylase.* Biochim. Biophys. Acta, 1973. 315., 191—194.

16. DAMJANOVICH, S.—SOMOGYI, B.: *A molecular enzyme model based on oriented energy transfer*. J. Theor. Biol. 1973. 41., 567—569.
17. SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *Relationship between the lifetime of an enzyme-substrate complex and the properties of the molecular environment*. J. Theor. Biol. 1975. 48., 393—401.
18. DAMJANOVICH, S.—BAHR, W.—JOVIN, T. M.: *The functional and fluorescence properties of Escherichia coli RNA polymerase reacted with fluorescamine*. Eur. J. Biochem. 1977. 72., 559—569.
19. SOMOGYI, B.—TRÓN, L.—DAMJANOVICH, S.: *Physical analysis of the molecular motions during transcription*. J. Theor. Biol. 1977. 67., 175—180.
20. MATKÓ, J.—TRÓN, L.—DAMJANOVICH, S.: *A method for continuous monitoring of phosphorylase b activity during glycogen degradation and synthesis*. Analytical Biochemistry, 1978. 87., 249—252.
21. DAMJANOVICH, S.—ELŐDI, P.—SOMOGYI, B. (Szerk.): *New Trends in the Description of the General Mechanism and Regulation of Enzymes*. Symposia Biologica Hungarica, 1978. Vol. 21.; Akadémiai Könyvkiadó, 1978. Budapest.
22. SZÖLLŐSI, J.—SZABÓ, G. Jr.—SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *Simultaneous fluorescence labeling of human fibroblast cells with fluorescamine and propidium iodide*. Acta Bio-



- chim. Biophys. Acad. Sci. Hung. 1978. 13., 63—66.
23. DAMJANOVICH, S.—SOMOGYI, B.—BALÁZS, M.—KERTAI, P.—RÉDAI, I.: *Fluorescence double labeling and energy transfer in studying intracellular interactions*. In: Antibiotics and Chemotherapy, Vol. 28. Design of Cancer Chemotherapy (MIHICH, E.—ECKHARDT, S. Eds.) S. Karger, Basel, 1980. pp. 142—146.
  24. MATKÓ, J.—TRÓN, L.—BALÁZS, M.—HEVESSY, J.—SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *Correlation between activity and dynamics of the protein matrix of phosphorylase b*. Biochemistry, 1980. 19., 5782—5786.
  25. SZÖLLŐSI, J.—KERTAI, P.—SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *Characterization of living normal and leukemic mouse lymphocytes by fluorescein diacetate*. J. Histochem. Cytochem. 1981. 29., 503—510.
  26. SZABÓ, G. Jr.—KISS, A.—DAMJANOVICH, S.: *Flow cytometric analysis of the uptake of Hoechst 33342 dye by human lymphocytes*. Cytometry, 1981. 2., 20—23.
  27. BARTOSZ, G.—SZABÓ, G. Jr.—SZÖLLŐSI, J.—SZÖLLŐSI J-né—DAMJANOVICH, S.: *Aging of the erythrocyte. IX. Fluorescence studies on changes in membrane properties*. Mechanisms of Ageing and Development, 1981. 16., 265—274.
  28. WELCH, G. R.—SOMOGYI, B.—DAMJANOVICH, S.: *The role of protein fluctuations in*



- enzyme action: A review. Progr. Biophys. Mol. Biol. 1982. 39., 109—146.
29. HEVESSY, J.—SOMOGYI, B.—WELCH, G. R.—PAPP, S.—MATKÓ, J.—DAMJANOVICH, S.: *A fluorescent parameter reporting on the change of intramolecular fluctuations*. J. Luminescence, 1981. 24/25, 811—814.
  30. DAMJANOVICH, S.—TRÓN, L.—SZÖLLŐSI, J.—ZIDOVETZKI, R.—VAZ, W. L. C.—REGATEIRO, F.—ARNDT-JOVIN, D. J.—JOVIN, T. M.: *Distribution and mobility of murine histocompatibility H-2K<sup>k</sup> antigen in the cytoplasmic membrane*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983. 80., 5985—5989.
  31. TRÓN, L.—SZÖLLŐSI, J.—DAMJANOVICH, S.—HELLIWELL, S. H.—ARNDT-JOVIN, D. J.—JOVIN, T. M.: *Flow cytometric measurement of fluorescence resonance energy transfer on cell surface. Quantitative evaluation of the transfer efficiency on a cell-by-cell basis*. Biophysical J. (megjelenés alatt)
  32. SZÖLLŐSI, J.—TRÓN, L.—DAMJANOVICH, S.—HELLIWELL, S. H.—ARNDT-JOVIN, D. J.—JOVIN, T. M.: *Energy transfer measurements on the cell surface. Distribution of H-2K<sup>k</sup> antigens*. In the Proceeding Conference on: Flow Cytometry and Monoclonal Antibodies for Monitoring of Therapy: Quo vadis? Montpellier, October 25—26, 1982.
  33. SZÖLLŐSI, J.—TRÓN, L.—DAMJANOVICH, S.—HELLIWELL, S. H.—ARNDT-JOVIN, D. J.—JOVIN, T. M.: *Energy transfer*

*measurements on cell surfaces. A critical comparison of steady-state fluorimetric and flow cytometric methods. Cytometry (megjelenés alatt)*

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó és Nyomda főigazgatója

Felelős szerkesztő: Klaniczay Júlia

A tipográfia és a kötéstervezés Löblin Judit munkája

Műszaki szerkesztő: Érdi Júlia

Terjedelem: 1,58 (A/5) ív

AK 1565 k 8486

84.12654 Akadémiai Kiadó és Nyomda, Budapest

Felelős vezető: Hazai György



Ára: 14, - Ft